



Sjuksköterskors bidrag till farmakovigilans arbete i Sverige

En retrospektiv analys av alla sjuksköterskors biverkningsrapporter år 2015

Zina Abdullatif

Examensarbete i farmaci 30 hp
Masterprogrammet i farmaci 120 hp
Rapporten godkänd: 9 juni 2016
Handledare: Martin Bäckström
Examinator: Staffan Tavelin

Sammanfattning

Inledning: Farmakovigilans är ett viktigt område för främjande av bättre säkerhetsövervakning av läkemedel för hela samhället. Sjuksköterskorna har utifrån sin medicinska kompetens ett ansvar att rapportera alla misstänkta läkemedelsbiverkningar. Detta sker genom att observera och notera alla tecken och symtomen på patienter vid det minsta misstanke om uppträdande av möjliga biverkningar. Trots att spontanrapportering av biverkningar är en viktig metod för säkerhetsövervakning av ett läkemedel, visar många studier att sjuksköterskornas totala antal inrapporterade biverkningar till läkemedelsverket är betydligt mindre jämfört med läkare.

Syfte: Att analysera sjuksköterskors rapportering av biverkningar till läkemedelsverket år 2015, utreda hur fördelning av biverkningsrapporter ser ut mellan sjuksköterskor och läkare och identifiera de mest rapporterade biverkningars symtom samt de mest rapporterade ATC-grupper som orsakade biverkningar år 2015.

Metod: En retrospektiv dataanalys av sjuksköterskornas biverkningsrapporteringar i Sverige år 2015 utfördes. Sjuksköterskorna i jämförelse med läkarnas inrapporteringar av symtom och ATC koder år 2015 analyserades för att ta reda på om det fanns en signifikant skillnad mellan sjuksköterskor och läkare vad gäller antal biverkningsrapporter och allvarlighetsgrad.

Resultat: Totalt hade 6338 biverkningsrapporter från samtliga hälso- och sjukvårdspersonal i Sverige kommit in till läkemedelsverket år 2015. Sjuksköterskorna har bidragit med 13,8% av alla inkomna biverkningsrapporter till Läkemedelsverkets databas medan läkaren har rapporterat in 78,6% under detta år. Allvarliga biverkningar utgjorde 32 % av det totala antalet rapporterade biverkningarna som sjuksköterskor har rapporterat in till Läkemedelsverkets databas under 2015. Drygt 54 % av sjuksköterskornas mest rapporterade läkemedelsbiverkningar år 2015 orsakades av vacciner. Vaccin mot difteri, stelkramp och kikhosta (J07CA02) var sjuksköterskornas mest rapporterade vaccin som orsakade biverkningar år 2015. Nässelutslag och illamående var bland de vanligaste gemensamma rapporterade symtomen från både sjuksköterskor och läkare. Läkare i större utsträckning än sjuksköterskor rapporterade in allvarliga biverkningar som orsakades av ATC koderna B01AA03, V08AB02 och J07BM01 samt nässelutslag och illamående symtomen ($p < 0,05$).

Slutsats: År 2015 har sjuksköterskor i Sverige fortsatt att bidra till ökad säkerhetsövervakning av läkemedel men de har fortfarande låg rapporteringsgrad och skall behöva rapportera in ännu mer framför allt allvarliga eller okända biverkningar. Läkarna i större utsträckning än sjuksköterskorna har rapporterat allvarliga biverkningars symtom nässelutslag och illamående samt ATC koderna B01AA03, V08AB02 och J07BM01.

Nyckelord: Farmakovigilans, sjuksköterska, spontanrapportering och adverse drug reaction.

Innehållsförteckning

1. Introduktion	1
1.1 Bakgrund	1
1.1.1 Läkemedelssäkerhet.....	1
1.1.2 Riskhanteringssystem	2
1.2 Läkemedelsbiverkningar	3
1.2.1 Några definitioner.....	3
1.2.2 Olika typer av läkemedelsbiverkningar.....	3
1.3 Farmakovigilans	3
1.3.1 Några definitioner.....	3
1.3.2 Spontanrapportering	4
1.3.3 Sjuksköterskors bidrag vid spontanrapportering	4
1.3.4 Vem ska rapportera.....	5
1.3.5 Vad ska rapporteras	5
1.3.6 Hur ska biverkningar rapporteras	6
1.4 Läkemedelsverket databas (BiSi)	6
1.5 Signalhanteringsprocess	7
2. Syfte.....	8
3. Metod.....	8
3.1 Design.....	8
3.2 Urval	8
3.3 Datainsamling.....	8
3.4 Dataanalys	9
3.5 Forskningsetiska övervägande.....	9
3.6 Litteratursökning	9
4. Resultat.....	9
4.1 Fördelning av hälso- och sjukvårdspersonalens biverkningsrapportering ...	9
4.2 Fördelning mellan läkare och sjuksköterskors av de mest rapporterade biverkningars symtom	10
4.3 Fördelning mellan läkare och sjuksköterskor av de mest rapporterade ATC-grupper som orsakade biverkningar	11
4.4 Vanligaste läkemedelsbiverkningar.....	12
5. Diskussion	13
5.1 Metoddiskussion.....	13
5.2 Resultatdiskussion	13
6. Slutsats.....	15
7. Tack	16
8. Referenser:.....	16

Förkortningar

ADR	Adverse Drug Reactions (Biverkningar)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BiSi	Biverkningsrapportering & Signaler
EMA	European Medicines Agency (Europiska hälsomyndigheten)
LRP	Läkemedels Relaterande Problem
LV	Läkemedelsverket
MedRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
WHO	World Health Organisation (Världshälsoorganisationen)

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

Medvetenheten om hur läkemedelsbiverkningar kan vara en stor fara i människors liv började med flera kända medicinkatastrofer i historien. Som följd av detta infördes över hela världen den vetenskap och de aktiviteter som relaterar till att upptäcka, utvärdera, förstå och förhindra biverkningar av läkemedel samt alla andra läkemedelsrelaterade problem, nämligen farmakovigilans. Ett av de viktigaste elementen i säkerhetsövervakningen bör vara att lyckas med utveckling av patientsäkerhet som en disciplin och att ha effektiv kommunikation mellan alla inblandade partner [1].

Viktiga historiska katastrofer i läkemedelshistorien är bland annat:

Neurosedyn (Talidomide) släpptes ut på marknaden i mitten av 1950-talet. Läkemedlet lanserades i marknaden som ofarligt sömnmedel som icke tillhör gruppen barbiturater. Bland dess egenskaper så visade det sig att läkemedlet hade en antiemetisk effekt vilket kunde användas av gravida för morgonillamående. Tanken var att detta preparat var mycket säkert att användas under graviditet. År 1961 kom första rapporten om att detta preparat kunde ha orsakat allvarliga fosterskador i form av malformation liksom korta ben och armar hos nyfödda barn vars mammor hade behandlats med detta preparat. Tusentals nyfödda barn drabbades av denna läkemedelskatastrof världen över. Talidomide avregistrerades och drogs tillbaka från marknaden. Som följd av detta infördes över hela världen ett säkerhetsövervakningssystem för läkemedel [2].

Dietylstilbestrol (DES) är en syntetisk östrogen som lanserades under 1950-60 talet. Det användes som ett komplett preparat till kvinnans naturliga östrogen. Detta preparat rekommenderades till gravida kvinnor för att förhindra spontant missfall eller förtidigt födelse. DES slutade användas efter att man under 1970-talet upptäckte samband mellan preparatanvändningen och cancer såsom bröstcancer och vaginala adenosis. Preparatet avregistrerades i Sverige på 1980-talet [2].

Entero Vioform är ett antimikrobiellt, antibakteriellt och svampdödande preparat som användes för behandling av vissa tarminfektioner, hudinfektioner och psoriasis. Preparatet orsakade biverkan som kallas för SMON (subakut myeloopticoneuropati). Detta är en nervsjukdom som ger upphov till invalidiserande förlamning, blindhet och kan till och med leda till döden. 1971 utfärdade WHO en varning om preparaten eftersom man upptäckte många SMON fall i Japan (ca 30000 drabbade patienter). Preparatet avregistrerades i Sverige 1975 [3].

Talidomidekatastrofen gav globalt intresse för skapandet av ett övervakningssystem för läkemedelsbiverkning. Som följd av denna händelse startades det internationella Drug Monitoring Centre (WHO-UMC) som är lokaliserat till Uppsala sedan 1978 [2]. Talidomide används nu som HIV-medicin men under mycket stränga restriktioner. Från och med det datum (1968) spontanrapporteringen startades, betraktas den från både regelverket och ur ekonomisk synvinkel som en av de viktigaste metoderna för säkerhetsövervakning av läkemedel efter en marknadsföring av ett nytt läkemedel [4].

1.1.1 Läkemedelssäkerhet

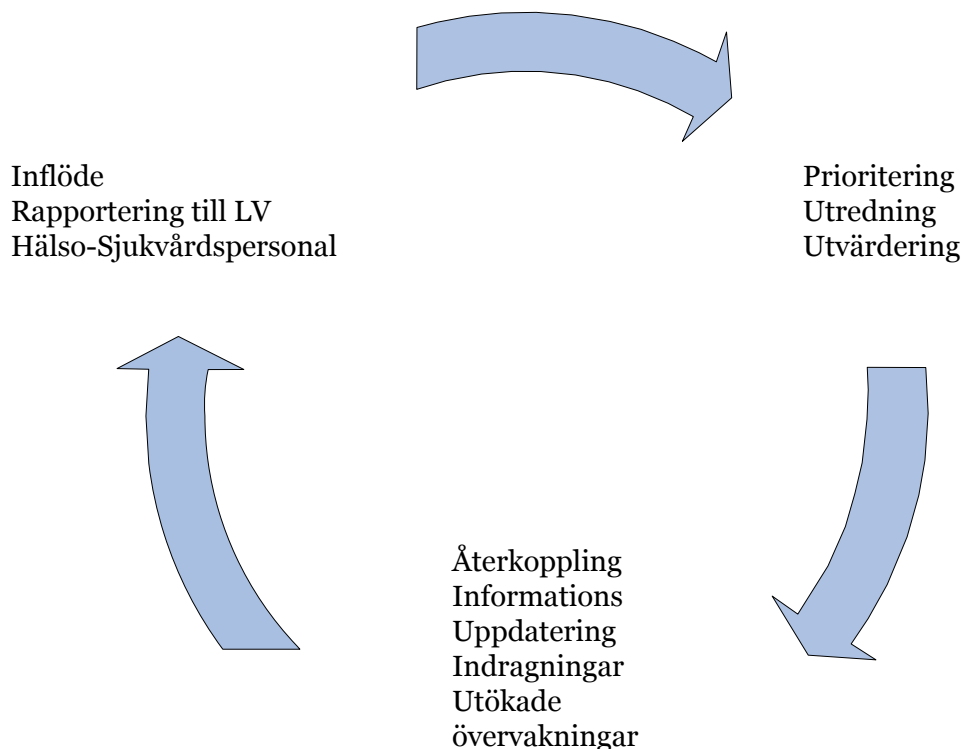
Nyttan och risken är två viktiga begrepp vid läkemedelsanvändning. Det är viktigt att minska riskerna av varje läkemedel. Läkemedelssäkerhet kopplas direkt till de vanligaste läkemedelsrelaterade problemen (LRP), som omfattar biverkningar, interaktioner, dålig följsamhet och fel- eller dubbeldosering [5].

Läkemedelssäkerheten är ett gemensamt ansvarsområde för samtliga inblandade, på så sätt att [5]:

- Hälso- och sjukvårdspersonal, exempelvis läkare och sjuksköterskor ansvarar för rapportering av misstänkta biverkningar.
- Patienter och konsumenter ska också kunna rapportera misstänkta biverkningar direkt till Läkemedelsverket via deras hemsida.
- Läkemedelsindustrin och läkemedelsföretag ansvarar för uppföljning av säkerheten på sina produkter, genom att t ex genomföra uppföljningsstudier på sina produkter för att bevaka säkerhetsfrågor. Alla avvikelser skall rapporteras vidare till Läkemedelsverket (LV).
- Läkemedelsverket och andra myndigheter som ansvarar för att ta hand om alla rapporteringar fångar upp alla säkerhetsfrågor och signaler.

1.1.2 Riskhanteringssystem

Den del av systemet för säkerhetsövervakning som består av åtgärder för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel kallas riskhanteringssystem och omfattar en bedömning av åtgärdernas effektivitet (LVFS 2012:14, 3§) [6]. I **Figur 1** visas hur riskhanteringssystemet fungerar vid spontanrapportering som är en flerstegsprocess.



Figur 1: Säkerhetsövervakningsschema (spontanrapportering) schema av ett läkemedel

1.2 Läkemedelsbiverkningar

1.2.1 Några definitioner

Begreppet biverkning har definierats av olika aktörer och redan följer de definitioner som detta arbete använder.

World Health Organisation (WHO)'s definition: En skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel, som sker vid normal dosering, som används av människor. Detta gäller användning som profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för att återställa eller korrigera för att påverka fysiologiska reaktioner [7].

Allvarliga biverkningar: Är allt som leder till livshotande situationer, dödlighet och förlängning av sjukhusvistelse. Biverkningar omfattar aktivitetsbegränsning, funktionshinder eller medfödda allvarliga missbildningar [7].

European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance (Eudravigilance)-databasen: den databas och det nätverket för databehandling som Europeiska läkemedelsmyndigheten upprätthåller enligt artikel 24 i Europaparlamentets och rådets förordning [6].

1.2.2 Olika typer av läkemedelsbiverkningar

Biverkningar kan klassas enligt följande:

Typ A reaktion: farmakologiska/farmakokinetiska utgör 75 % av alla andra biverkningar. Typ A reaktioner beror på läkemedelsmekanism eller att läkemedel inte binder selektivt till organet, t ex. muntorrhet för antidepressiva läkemedel. Typ A reaktioner är potentiellt förebyggbara samt dos- och koncentrationsberoende, som oftast minskar vid minskning av dosen eller försvinner helt vid utsättning av läkemedlet [7,8].

Typ B reaktion: (Immunologiska) biverkningar utgör 25 % av alla andra biverkningar som man inte förväntar sig utifrån den farmakologiska effekten av ett läkemedel, t.ex. hud- och allergireaktioner. Dessa klassas som ovanliga, oväntade. Typ B reaktioner försvinner inte vid dos justering [7].

1.3 Farmakovigilans

1.3.1 Några definitioner

Det är väl känt att biverkningar (ADR) utgör ett stort problem i läkemedelsterapi och i vårt samhälle, både som ett problem inom vården och som en ekonomisk börda [10].

Som ett sätt att samla befintliga data om biverkningar startades 1968 WHO programmet för International Drug Monitoring. Sedan dess har fler länder över hela världen etablerat nationella säkerhetsövervakningscenter för registreringen av biverkningar. För närvarande deltar 122 länder i programmet som koordineras av WHO tillsammans med sitt samverkande centrum i Uppsala. Dessa center samarbetar för att upprätthålla den globala biverkningsdatabas Vigibase som för närvarande innehåller mer än 11 miljoner ADR rapporter [4,11].

Alla läkemedel genomgår några viktiga kliniska prövningar innan de släpps ut i marknaden[4,11]:

- Prekliniska studier: det börjar alltid med biologiska processer (in vivo och in vitro) sedan genomförs på djur för att experimentera på akut toxicitet, kinetiken, metabolism och organ skador.
- Fas I: genomförs på några friska frivilliga människor för att fastställa om lm har någon effekt på människor dessutom så får man redan i denna fas intryck på eventuella biverkningar.
- Fas II: genomförs på mindre grupp patienter för att fastställa säkerhet av användningen, dos rekommendationer samt eventuella vanliga biverkningar.
- Fas III: genomförs på större grupp patienter (väldefinierade patients grupp) med syftet att uppnå terapeutiska effekter.
- Fas IV: Denna fas är efter godkännande och registrering av det nya etablerade lm. Där ska man bevaka och fastställa de kommande säkerhets frågor.

Alla dessa studier anses inte vara ett användbart instrument för att upptäcka nya och allvarliga biverkningar. Därför betraktas spontanrapportering som komplett och effektiv metod för att upptäcka allvarliga och ovanliga biverkningar efter att lm hade släppts ut i marknaden[4].

1.3.2 Spontanrapportering

Spontanrapportering räknas som ett effektivt system eftersom man upptäcker biverkningar i ett tidigt skede [10]. Ett av de viktigaste syftena med spontanrapportering är att det genererar signaler om nya biverkningar. För att uppnå detta syfte måste man dock vara medveten om riskerna med att ett stort antal falska signaler produceras, varför rapporteringar måste granskas och verifieras innan de kan användas [5].

1.3.3 Sjuksköterskors bidrag vid spontanrapportering

Sjuksköterskan är den person som står nära patienten och har bra kunskaper om hälsokriterier, symtom och läkemedelsbehandling. Detta ger en unik position med bra logistik och anledning att involvera och uppmuntra dem till spontanrapportering.

Med ett bra system som att anteckna observationer vid uppkomna signaler hos patienters hälsa är de ofta en bra källa att förmedla till ansvarig läkare om möjliga ADR. En svensk studie har visat att många läkare är positiva till sjuksköterskors insats av ADR och att deras rapportering inte skall påverka läkarens rapporteringsfrekvens, snarare tvärtom att allt ska bidra till ökad biverkningsrapportering [17].

Det är därför viktigt att studera hur sjuksköterskors rapporteringsfrekvens ser ut under det senaste året. Tidigare studie har jämfört hur olika sjuksköterskor och läkare rapporterade ADR, det visade sig att rapporterna från sjuksköterskorna var bättre dokumenterade med information från journaler jämfört med rapporterna från läkarna vid de deltagande institutionerna under samma studietidsperiod [10]. Utbildning för att rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar är en viktig del för att sjuksköterskor ska ha bättre kunskap om biverkningsrapportering samt att sprida kunskap bland sjukvårdspersonal [10,12].

1.3.4 Vem ska rapportera

Enligt Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humanläkemedel ska rapporteringen från vården ske enligt följande:

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska snarast rapportera samtliga misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket. Även misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet ska rapporteras (LVFS 2012:14; 19§) [6].

Enligt denna definition ska Hälso- och sjukvårdspersonalen omfatta läkare, tandläkare, sjuksköterska och farmaceuter. Även patienter, konsumenter och läkemedelsföretag har rätt att spontanrapportera till Läkemedelsverket som kan bidra till att ge andra viktiga signaler om säkerhetsfrågor [5]. Rapporteringsskyldighet gäller alla ansvariga för verksamhet inom den regionala och lokala hälsosjukvården såsom landstinget, kommuner och privata rådgivare [7].

Sjuksköterskans jobb som är alltid nära patienten ger dem bra kunskaper om hälsokriterier, symtom och läkemedelsbehandlingar, detta bidrar till bra insyn inom läkemedelsutveckling och registrering av observerade effekter av läkemedelsanvändning [10]

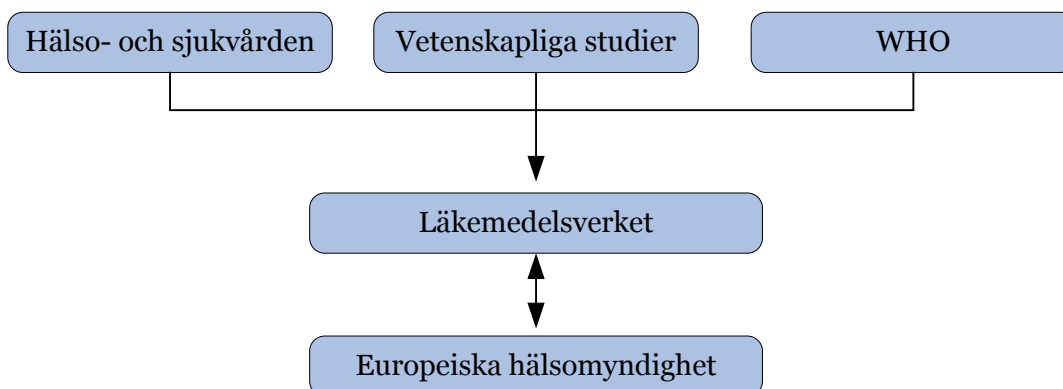
Ändrad lagstiftning om biverkningsrapportering i Sverige genomfördes i mars 2007 och denna lagstiftning satte ett krav på alla sjuksköterskor att rapportera alla misstänkta biverkningar till det nationella farmakovigilans systemet [13].

1.3.5 Vad ska rapporteras

Alla ska kunna rapportera misstänkta biverkningar, detta ska omfatta konsumenter, läkemedelsföretag och hälso- sjukvården.

Det är särskilt viktigt att rapportera allvarliga och/eller okända misstänkta biverkningar eller de som tycks öka i frekvens. Även misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet ska rapporteras [6].

Även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel räknas som biverkningar vad gäller rapporteringskrav enligt EU:s regler.”



Figur 2: Hantering av information om biverkningar som samlas in från olika håll

1.3.6 Hur ska biverkningar rapporteras

För att varje rapport ska bedömas på ett riktigt sätt skall vissa nödvändiga detaljer inkluderas i rapporteringen, såsom:

- Vilket läkemedel den misstänkta biverkningen gäller
- Bra och tydlig beskrivning av den misstänkta biverkningen/ diagnosen
- Patientuppgift (personnumret, namn, ålder, och kön).
- Rapportörens uppgifter (information om den som rapporterar), såsom namn, kontaktuppgifter eller telefonnummer.

Två sätt kan användas vid rapportering till Läkemedelsverket:

1. Läkemedelsverkets elektroniska bankett på hemsidan
2. Alt. Kopia av journalen t.ex. epikris skickas till LV. (Tillståndet att skicka sådana uppgifter ska följa patientjournalagen).

Det är viktigt att rapportören ska vara mycket uppmärksam på patientens historia och om hur biverkningar upplevs av patienten för att underlätta rapporteringen, även om orsakssambandet saknas i det aktuella fallet [7].

1.4 Läkemedelsverket databas (BiSi)

Läkemedelsverket har ansvaret, tillsammans med andra Europeiska läkemedelsmyndigheter, för att alla läkemedel skall vara säkra, effektiva och följas på ett rätt sätt under hela sin livscykel [7].

Biverkningsrapporter från den svenska Hälso- och sjukvården skickas till och lagras i den nationella databasen BiSi (Biverkningsrapportering och Signaler). Denna databas ersätter det gamla datasystemet (SWEDIS) (Swedish Drug Information System) som skapades på 70-talet. Alla biverkningsrapporter hanterades på SWEDIS. BiSi är uppdelad i tre delar; en för biverkningsrapportering av humanläkemedel, en för biverkningsrapportering av veterinärmedicinska produkter och en för signalregistrering [14].

Fördelen med BiSi systemet beskrivs enligt följande [14]:

1. Utgör en bra systemförbättring och anpassning till de nya lagstiftningar om patientsäkerhet som trädde i kraft under 2012.
2. Har höga säkerhetskrav.
3. Ökar patientsäkerheten.

Varje rapport i BiSi betraktas som en pusselbit i en längre analysprocess. Man jämför alla liknande rapporter från andra länder samt vetenskapliga undersökningar för att kunna dra slutsatser av varje rapport [15]. Framtidens planer är att BiSi ska möjliggöra elektronisk biverkningsrapportering direkt från sjukvårdens journalsystem[2]. Läkemedelsverket tar emot ca 5000 rapporter från hälso- och sjukvårdspersonal varje år, och ca 1000 rapporter från konsumenter [5,15].

Läkemedelsverket presenterar varje år en årsrapport om de inrapporterade biverkningarna, både från hälso- och sjukvården och allmänheten. Rapporterna skall inkludera information om de flesta rapporterade läkemedlen, de flesta rapporterade biverkningarna samt annan information som fördelning av kön och ålder. Dessutom klassificeras rapporter som allvarliga, icke allvarliga och dödliga [15].

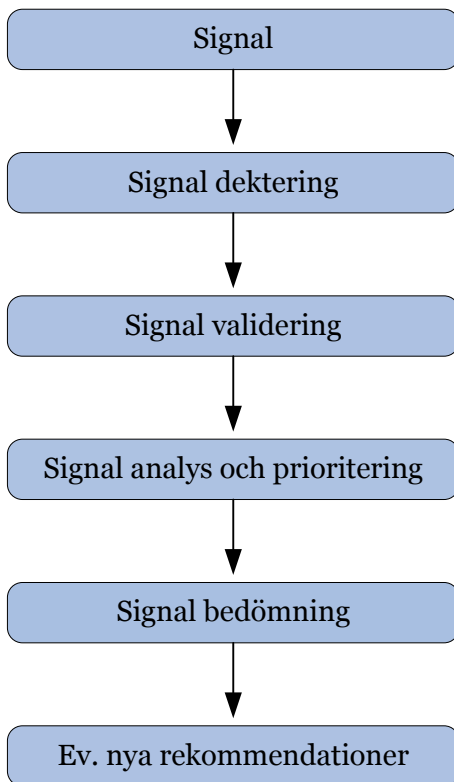
1.5 Signalhanteringsprocess

En signal: information som uppstår från en eller flera källor, inklusive observationer och experiment, vilket tyder på ett nytt potentiellt orsakssamband eller en ny aspekt av ny association mellan en intervention och en händelse som kan bedömas vara tillräckligt sannolikt för att motivera kontrollerande åtgärder.

Signalhanteringen baseras på en mängd uppgifter från övervakningssystem, studier eller litteratur information. Signalhanteringen visar om det finns nya risker associerade med en aktiv substans eller ett läkemedel [9].

Nya inkomna rapporter till biverkningsdatabasen genomgår en regelbunden signalspaning. Signaldetektering är en flerstegsprocess (**Figur 3**) där signaler avskrivs och bara ett fåtal kräver vidare utredning för att avgöra om det behövs vidtas åtgärder från myndigheter [5]. Signalspaning och detektering struktureras dels genom att använda olika verktyg i databasen för analysering, dels med strategiska planeringar om vilka signaler som ska följas upp vidare t.ex. med registerstudier eller kliniska prövningar.

Allmänt kan sägas att signalspaning baseras på principen att en misstänkt signal för ett läkemedel har identifierats och rapporterats i högre frekvens för ett aktuellt läkemedel jämfört med andra läkemedel. Allvarliga biverkningssignaler leder till att LV och European Medicines Agency (EMA) vidtar några viktiga åtgärder, såsom begränsningar av läkemedelsanvändning samt omprövar godkännandet eller bättre säkerhetsuppföljning. De allvarliga reaktionerna definieras som misstänkta dödsfall, reaktioner som leder till sjukhusintagning, förlängd sjukhusvistelse eller reaktioner som är livshotande [16].



Figur 3: Flödesschema över signalhanteringsprocess

2. Syfte

Syftet med arbetet är att analysera sjuksköterskors rapportering av misstänkta biverkningar genom att studera läkemedelsverkets dataregister under hela 2015.

Nedan är frågeställningar som ska besvaras:

- Hur hade sjuksköterskor i Sverige rapporterat in biverkningar år 2015 och hur ser fördelning ut på rapportering beroende på allvarlighetsgraden?
- Hur ser fördelning av biverkningsrapporter ut mellan sjuksköterskor och läkare under 2015?
- Vilka är de mest rapporterade biverkningars symtom och de mest rapporterade ATC-grupper som orsakade biverkningar år 2015?

3. Metod

3.1 Design

Detta är en retrospektiv studie över sjuksköterskornas rapporteringar i Sverige år 2015. Deskriptiv statistik används för att sammanställa, tolka och analysera inhämtade data från den svenska rapporterings databas BiSi.

3.2 Urval

Vad avser urvalsmetoden som använts så betraktas inhämtad data från läkemedelsbiverknings databas mest lämpad för att kunna besvara syftet med arbetet och de tänkbara frågeställningarna. Dessutom anses denna metod vara resurs- och kostnadseffektiv.

Uppgifter från ett utdrag ur Läkemedelsverkets databas BiSi under 2015 undersöktes. Några symtom och ATC koder som bedöms vara lämpad för de resultat som presenteras i denna studie har valts ut.

En av läkemedelsverkets biverkningshandläggare från läkemedels säkerhetsenhet hade försett författaren med dessa utdrag.

3.3 Datainsamling

Datainsamlingen omfattade avidentifierade uppgifter från den svenska hälso- och sjukvården som matades in i biverkningsregistret BiSi under hela 2015.

Data från BiSi med följande information har använts:

- Yrkeskategorier (sjuksköterska och läkare) som rapporterar in biverkningen
- Allvarlighetsgrad (allvarliga/ icke allvarliga/ dödliga) på inrapporterade biverkningen
- Produktlista (ATC).
- Patienternas åldersfördelning

3.4 Dataanalys

Uppgifterna från BiSi matades in och bearbetades i Excel programmet för att kunna visa upp resultat i form av figurer och tabeller. En Chi-2 test med 0,05 signifikantnivå användes för att ta reda på om det fanns en signifikant skillnad mellan sjuksköterskor och läkare vad gäller antal biverkningsrapporter och allvarlighetsgrad.

3.5 Forskningsetiska övervägande

Eftersom uppgifterna som inhämtades från BiSi var avidentifierade, behövdes det inget tillstånd från etisk kommitté för att kunna genomföra detta arbete.

3.6 Litteratursökning

Artiklar söktes med hjälp av några sökmotorer liksom PubMed och Google. Både svenska och engelska sökord användes för att hitta information som berör ämnet med fokus på sjuksköterskornas spontanrapportering av biverkningar i Sverige. Sökord som användes var bland annat farmakovigilans, sjuksköterskornas spontanrapportering, spontanrapportering i Sverige, Adverse Drug Reaction, Nursing role & ADR, spontanrapportering & LV, FASS och Läkemedelsboken.

4. Resultat

4.1 Fördelning av hälso- och sjukvårdspersonalens biverkningsrapportering

Totalt hade 872 biverkningsrapporter från sjuksköterskor och 6338 rapporter från samtliga hälso- och sjukvårdspersonal i Sverige kommit in till läkemedelsverket och matats in i BiSi år 2015. De äldre (65+ år) utgör drygt 25 % (221 av 872) av sjuksköterskornas totala inrapporterade biverkningar. Biverkningsrapporter klassas som antingen allvarliga, icke allvarliga eller dödliga. Antal biverkningsrapporter från hälso- och sjukvårdspersonal år 2015 fördelade på allvarlighetsgraden framgår av **Tabell 1**.

Tabell 1: Antal biverkningsrapporter från hälso- sjukvården år 2015 fördelade på allvarlighetsgraden

Rapportör	Allvarliga	Icke allvarliga	Dödsfall	Totalt
Läkare, antal (%)	2828	2012	144	4984 (78,6)
Sjuksköterska, antal (%)	279	589	4	872 (13,8)
Farmaceut, antal (%)	134	256	2	392 (6,2)
Konsument/ annan icke sjukvårdspersonal, antal (%)	32	10		42 (0,66)
Tandläkare, antal (%)	32	15		47 (0,74)
Annan sjukvårdspersonal, antal (%)		1		1 (0,02)
Antal biverkningsrapporter	3305	2883	150	6338

4.2 Fördelning mellan läkare och sjuksköterskor av de mest rapporterade biverkningars symtom

Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor av de mest rapporterade biverkningars symtom under 2015 är enligt **Tabell 2, 3** och **4**.

Tabell 2. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor av angioedema och urticaria

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	186	193	379
Sjuksköterskor	36	60	96
Totalt	222	253	475

En Chi-2 test visar en statistiskt signifikant skillnad i fördelning av allvarliga/ icke allvarliga biverkningsrapporter för symtomen angioedema och urticaria mellan läkare och sjuksköterskor ($p < 0,05$)

Tabell 3. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor av INR (International normalised ratio increased)

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	57	44	101
Sjuksköterskor	22	26	48
Totalt	79	70	149

En Chi-2 test visar ingen statistiskt signifikant skillnad i fördelning av allvarliga/ icke allvarliga biverkningsrapporter för symtomen INR mellan läkare och sjuksköterskor ($p > 0.2$)

Tabell 4. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor av nausea och vomiting

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	241	230	471
Sjuksköterskor	22	63	85
Totalt	263	293	556

En Chi-2 test visar en statistiskt signifikant skillnad i fördelning av allvarliga/ icke allvarliga biverkningsrapporter för symtomen nausea och vomiting mellan läkare och sjuksköterskor ($p < 0,05$)

4.3 Fördelning mellan läkare och sjuksköterskor av de mest rapporterade ATC-grupper som orsakade biverkningar

Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor av de mest ATC-grupper som orsakade biverkningar under 2015 är enligt **Tabell 5, 6, 7, 8** och **9**.

Tabell 5. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor, ATCkod B01AA03

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	186	70	256
Sjuksköterskor	30	28	58
Totalt	216	98	314

En Chi-2 test visar att läkarna i större utsträckning än sjuksköterskorna rapporterade allvarliga biverkningar, statistiskt signifikant ($p < 0,05$)

Tabell 6. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor, ATCkod V08AB02

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	12	1	13
Sjuksköterskor	9	29	38
Totalt	21	30	51

En Chi-2 test visar att läkarna i större utsträckning än sjuksköterskorna rapporterade allvarliga biverkningar, statistiskt signifikant ($p < 0,05$).

Tabell 7. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor, ATCkod N06BA04

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	61	46	107
Sjuksköterskor	14	7	21
Totalt	75	53	128

En Chi-2 test visar att läkarna inte rapporterade i större utsträckning än sjuksköterskorna allvarliga biverkningar, statistiskt signifikant ($p > 0,4$)

Tabell 8. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor, ATCkod J07BM01

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	100	22	122
Sjuksköterskor	19	66	85
Totalt	119	88	207

En Chi-2 test visar att läkarna i större utsträckning än sjuksköterskorna rapporterade allvarliga biverkningar, statistiskt signifikant ($p < 0,05$)

Tabell 9. Fördelningen mellan läkare och sjuksköterskor, ATCkod C09AA02

	Allvarliga	Icke allvarliga	Totalt
Läkare	102	47	149
Sjuksköterskor	16	3	19
Totalt	118	50	168

En Chi-2 test visar att läkarna inte rapporterade i större utsträckning än sjuksköterskorna allvarliga biverkningar, statistiskt signifikant ($p > 0,1$)

4.4 Vanligaste läkemedelsbiverkningar

De läkemedelsbiverkningarna som är listade i tabellerna nedan beskrivs med klassifikationer enligt MedRA. **Tabell 10** visar sjuksköterskornas mest rapporterade läkemedelsbiverkningar under år 2015.

Tabell 10: Sjuksköterskornas mest rapporterade ATC-grupper som orsakade biverkningar år 2015

Mest rapporterade ATC grupper	Antal ADR n=659
J07 Vacciner	473
B01 Antikoagulantia	59
Vo8 Kontrastmedel	58
Co9 Medel som påverkar renin- angiotensinsystemet	36
No6 Psykoanaleptika	21
Go3 Övriga LM för gynekologiskt bruk	12

Och de mest rapporterade vacciner av sjuksköterskor år 2015 som bedömdes vara orsak till biverkningar framgår av nedanstående tabell.

Tabell 11: Sjuksköterskornas mest rapporterade vacciner som orsakade biverkningar år 2015

Mest rapporterade vacciner	Antal ADR n=398
J07CA02 Vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta	121
J07BM01 Vaccin mot humant papillomvirus (typ 6, 11, 16, 18)	85
J07CA09 Vacciner mot bakteriella infektioner i kombination m.m.	83
J07BD52 Vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund m.m.	41
J07CA06 Vaccin mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio och Haemophilus influenzae typ b	37
J07AL52 Vaccin mot pneumokockinfektioner	31

5. Diskussion

Analysen i denna studie bygger på biverkningsrapporter från hälso- och sjukvårdspersonal med fokus på sjuksköterskornas inrapporterade biverkningar under 2015.

5.1 Metoddiskussion

Den valda metoden är att göra en kvantitativ retrospektiv studie där ett dataregister från LV har använts. Författaren tog kontakt med LV för att få tillgång till utdrag ur Läke-medelsverkets databas BiSi som sedan har sorterats, bearbetats och analyserats. Val av ämne har haft till stor betydelse för val av metoden och tillvägagångssätt. I detta arbete har uppgifter från ett utdrag ur BiSi undersöktes. Utdraget innehöll hälso- och sjukvård plus konsument rapporteringar under 2015 med totalt 6338 biverkningsrapporter (inklusive sjuksköterskornas biverkningsrapporter som var 872).

Förutom analysen av sjuksköterskornas biverkningsrapportering år 2015, valde författaren att analysera och identifiera de mest gemensamma inrapporterade symtomen och ATC koderna mellan sjuksköterskor och läkare för att kunna besvara syftet med studien.

Fördelar med en sådan studie av ett dataregister är bl. a. att det är en någorlunda tillförlitlig, billig, snabb, lätthanterlig och inte resurskrävande metod. Dessutom anses denna metod mest lämplig för analys av ett dataregister. Med denna metod kan man på ett bra sätt fånga upp viktiga uppgifter om biverkningar tack vare urvalsstorlek, uppföljningstid och rapporteringsrutiner och därutöver genomföra dataregisterstudier på större populationer.

En av nackdelarna med en dataregisterstudie är confounding factor (förväxlingsrisk) det vill säga att man drar slutsatser om orsakssamband mellan en sjukdom och en bakgrundsfaktor medan sjukdomen i verkligheten orsakas av en annan variabel. Dessutom klassificeras data från retrospektiva observerade studier som mindre noggrant resultat.

5.2 Resultatdiskussion

Sjuksköterskornas totala inrapporterade biverkningar år 2015 var 872 och det totala antalet biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården under detta år var 6338. Detta ger oss en årlig rapporteringsfrekvens på 917 rapporter per miljon invånare. Jämfört med rapporteringsfrekvens från tidigare studier som var 629 per miljon invånare år 2009 och 653 per miljon invånare år 2005 [17,18], ser vi en tydlig ökning av rapporteringsfrekvens. Detta är ett tecken på ökad medvetenhet hos sjuksköterskor om hur viktigt spontanrapporteringen är i dagens läge för en säkrare läkemedelsanvändning.

Resultaten (Tabell 1) visar att sjuksköterskor har bidragit med 13,8% (872 av 6338) av alla inkomna biverkningsrapporter till Läke-medelsverkets databas medan läkare har rapporterat in 78,6% (4984 av 6338) under 2015. Tabellen visar också att sjuksköterskor har rapporterat 32 % (279 av 872) allvarliga biverkningarna, medan läkarens allvarliga rapporter utgjorde 57 % (2828 av 4984) under den analyserade perioden. Detta är en positiv utveckling vad gäller kvalitet på sjuksköterskornas rapportering och en indikation på sjuksköterskornas engagemang att fokusera mera på de allvarliga biverkningarna som dock alltid har mycket låg rapporteringsgrad jämfört med läkarens rapporteringar.

Nässelutslag, INR och illamående är bland de vanligaste gemensamma rapporterade symtomen från både sjuksköterskor och läkare. Resultaten (Tabell 2 och 3) visar att det finns en signifikant skillnad ($p < 0,05$) vad gäller inrapportering av nässelutslag och illamående mellan läkare och sjuksköterskor. Dock fanns (Tabell 3) ingen signifikantskillnad ($p < 0,2$) mellan läkare och sjuksköterskor gälland inrapporteringen av INR.

De mest frekventa inrapporterade ATC koderna som orsakade biverkningar hos båda sjuksköterskor och läkare var B01AA03, V08AB02, N06BA04, J07BM01 och C09AA02. Data i tabell 5, 6 och 8 visar att läkare i större utsträckning än sjuksköterskor rapporterade allvarliga biverkningar som orsakades av ATC koderna B01AA03, V08AB02 och J07BM01 men inte av ATC koderna N06BA04 och C09AA02 (Tabell 7 och 9).

Mera satsningar på att motivera sjuksköterskor att rapportera in ännu mer framför allt allvarliga eller okända biverkningar krävs. Det som märks tydligt är att kontrastmedel som används vid röntgen var bland de allvarliga biverkningarna som sjuksköterskorna hade rapporterat in. Detta kan bero på att vissa kliniker i Sverige är noggranna med att aktivt rapportera.

Sjuksköterskornas biverkningsrapportering kan leda till ökning av signaldetektering och rapportering samt till mera information om ett läkemedel vilket i sin tur kan resultera i bättre kunskap och övervakning av läkemedelsbiverkningar[15].

Drygt 54 % (473 av 872) av sjuksköterskornas mest rapporterade läkemedelsbiverkningar år 2015 orsakades av vacciner (Tabell 10) och de mest rapporterade vaccinerna som bedömdes vara orsak till biverkningarna framgår av Tabell 11. Tabellen anger dock att vaccinerna mot difteri, stelkramp, kikhosta och vaccinet mot humant papillomvirus utgör mera än hälften av sjuksköterskornas mest inrapporterade biverkningar. Vacciner som ingår i barn vaccinationsprogrammet är de mest inrapporterade vaccinationerna.

Nästan alla barn är känsliga för LM exponering och kan vara extra känsliga vid vaccination, detta gör att biverkningsrapporter som berör småbarnsgruppen har relativt hög rapporteringsfrekvens. Att sjuksköterskor rapporterar mycket om vaccin beror på att dem ansvarar för administrering av barnvacciner och upplysning om vaccinernas biverkning som vidare rapporteras till LV. Sjuksköterskorna har tät kontakt med barnen och deras föräldrar, och föräldrarna kan vara bra källa för inrapportering av biverkningar genom att vara noga med att i detalj informera sjuksköterskorna om biverkningar. De flesta inrapporterade biverkningarna kan vara av enklare art t ex hud reaktioner och flera dagars feber.

En annan grupp med hög rapporteringsfrekvens är äldre patienter som kan ha hög känslighet för LM exponeringar. Detta kan förklaras med att denna grupp får mest receptförskrivna läkemedel. Den höga rapporteringsfrekvensen hos de äldre patienterna beror också på att med ålder så händer många förändringar i kroppen, njurfunktion, leverfunktion och hur LM tas upp i kroppen kan ha stor betydelse för hud biverkningar upplevs av äldre personer. Sjukdomshistoria liksom användning av andra LM kan påverka kroppen och biverkningar blir mera påtagande.

Det är mycket intressant om man kan jämföra hur sjuksköterskor och läkare hade rapporterat under längre period än bara ett år, t.ex. under fem års period. Detta kan ge oss klar bild ifall biverkningsrapporteringar skulle ha ändrat mönstret eller antalet under de senaste fem åren.

Sedan 2007 har alla sjuksköterskor i Sverige fått rätt att rapportera biverkningar även om de inte har förskrivningsrätt. Sjuksköterskorna är ansvariga för administrering av de flesta läkemedel som ges till patienter på sjukhus. De har ett bra system för anteckning av sina observationer och är ofta bra på att varna ansvariga läkare om allvarliga ADR. Det finns alltid goda logistiska anledningar för att uppmuntra och stödja sjuksköterskor att rapportera mer [15,18]. I tidigare studier uppskattades frekvensen av sjukhusvistelse på grund av biverkningar till ca 5-13%. Spontanrapporteringen av misstänkta biverkningar är fortfarande en av de mest effektiva metoderna för upptäckten av nya och allvarliga läkemedelsbiverkningar[10,19].

En tidigare studie har kommit fram till att om sjuksköterskor hade bättre kunskaper skulle de i större utsträckning kunna delta i en diskussion om huruvida olika symtom eller kliniska manifestationer orsakar biverkningar. Dessutom skulle tröskeln för inrapporteringen av misstänkta biverkningar kunna sänkas ifall sjuksköterskor redan hade övergripande kunskaper om hur, när och varför man ska rapportera misstänkta ADR. På det sättet ska flera och bättre dokumenterade rapporter om biverkningar kunna öka informationen om tecken på en ny biverkning[17].

Det är dock av stor vikt att sjuksköterskornas uppmärksamma verksamhet omfattar mer än bara inrapportering av biverkningar. I detta sammanhang blir sjuksköterskornas läkemedelskompetens och vaksamma aktiviteter viktiga för att kunna upptäcka hälsoförändringar och läkemedelrelaterade problem i den dagliga verksamheten i vården [20].

Rekommendation från LV till hälso- och sjukvårdspersonal är att på ett enkelt och användarvänligt sätt direkt rapportera läkemedelsbiverkningar i deras journalsystem eller i ett annat relevant vårdssystem. Sjukvårdspersonal ska kunna fortsätta arbeta i sina vanliga system utan att behöva byta till ett annat fönster eller program. För att åstadkomma detta behövs det ett samarbete mellan LV, sjukvårdshuvudmän och deras systemleverantörer under planerings- och lanseringsprocesser [21]. Det finns ett förslag på att öka och förbättra biverkningsrapporteringen genom att datorisera journalsystemet vilket gör att sjuksköterskor på ett enkelt sätt skulle kunna rapportera biverkningar via det befintliga journalsystemet [22].

6. Slutsats

Sjuksköterskornas rapportering av de allvarliga biverkningarna har ökat tydligt i Sverige år 2015. Det föreligger en signifikant skillnad mellan sjuksköterskor och läkare vad gäller antal biverkningsrapporter och allvarlighetsgrad av symtomen nässelutslag och illamående men inte INR. De ATC koderna som är signifikant skild mellan sjuksköterskor och läkare gällande allvarlighetsgrad var B01AA03, V08AB02 och J07BM01.

Sjuksköterskornas mest rapporterade läkemedelsbiverkningar under 2015 orsakades av vacciner. Sjuksköterskor kan utifrån sina positioner som ansvariga för läkemedelsadministrering, bidra till en ökad rapportering av misstänkta biverkningar och därigenom förbättra läkemedelssäkerheten för alla patienter.

7. Tack

Tack till min handledare Martin Bäckström för hans feedback under arbetets gång. Jag vill också tacka Maria Larsson från LäkeMedelsverket i Uppsala för hennes medverkan i denna studie.

8. Referenser:

1. Edwards R, The future of pharmacovigilance: a personal view.(2008), Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64(2) 173-181.
2. Hedenmalm K. Hazards of Drug Therapy: On the Management of Adverse Drug Reactions: From Signal Detection and Evaluation to Risk Minimization [dissertation on Internet]. Uppsala Universities; 2005 [citerad 15 November 14]. Hämtad från: <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:166671/FULLTEXT01.pdf>
3. Rinertz O. Entero-Vioform. The Journal of the American Med. Asso. 1972 Aug; Vol 221 (17): 715
4. Bäckström M. Spontaneous reporting of adverse drug: possibilities and limitations. DIVA, 2005, 0346- 6612; 961.
<http://umu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A143706&dswid=367>
5. LäkeMedelsverket. LäkeMedelssäkerhet 2013 [Internet]. Uppsala: LäkeMedelsverket; 2013. [citerad 15 oktober 2014]. hämtad från: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2014/Lakemedelssakerhet-2013.pdf>
6. LäkeMedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning av humantläkeMedel (LVFS 2012:14) [Internet]; Uppsala: LäkeMedelsverket [citerad 12 november 2014] Hämtad från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2012_14.pdf
7. LäkeMedelsverket. Sjuksköterska rapportering av läkeMedelbiverkningar [Internet]. Uppsala: [citerad 15 oktober 2014]. Hämtad från: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/biverkningsrapportering/blanketter/Sjuksk%C3%B6terskerapportering%20av%20l%C3%A4kemedelbiverkningar.pdf>

8. Cederlöf I, Oskarsson P, Tesfa Y, Bergendal A, Hellden A, Öhlen G, et al. Läkemedelsbiverkan som orsak till inläggning på sjukhus. Läkaretidningen [Internet]. 18 mars 2008 [citerades 30 april 2015]. Hämtad från: <http://larkiv.lakartidningen.se/2008/temp/pda34821.pdf>
9. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices [Internet]. Heads of Medicines Agency. EMA/876333/2011. ; [citerad 01 november 2014]. Hämtad från: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf
10. Bäckström M, Ekman E, Mjörndal T, Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. Clinical pharmac. 2007; 63(6):613-618.
11. World Health Organization. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines [Internet]. Geneva: World Health Organization; October 2004 [citerad 15 november 2015]. Hämtad från: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>
12. Ekman E, Bäckström M, Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(1): 43- 46.
13. Ekman E, Petersson G, Tågerud S, Bäckström M. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden. Open access to scientific and medical rese. 2012; (4): 61-66.
14. BiSi- biverkningar och signaler [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; [uppdaterade 2014-10-28; citerades 2014-11-01]. Hämtad från: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biverkningsrapporter/BiSi/>
15. Läkemedelsverket, Inrapporterade biverkningar 2012 från hälso- och sjukvården samt allmänhet [Internet]. Uppsala: enheten för läkemedelssäkerhet; 2013. [citerad 01 november 2014]. Hämtad från: http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2013/arsrapport_2012_biverkningar_2013-04-17.pdf

16. Forsberg G, Lindeskog B, Lundqvist K, Feltelius N, Alvan G. Nya grepp för bättre kunskap och rapportering om biverkningar. Läkartidningen [Internet]. 17 april 2007 [citerades 2014-10-01]. Hämtad från:
<http://ww2.lakartidningen.se/o7engine.php?articleId=6516>
17. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11(8):647-650.
18. Obminska A. Biverkningsrapport ska bli enklare, information. Dagensapotek [Internet]. 21 juni 2012 [citerad 20 februari 2015]. Hämtad från:
<http://www.dagensapotek.se/artiklar/2012/06/21/biverkningsrapport-ska-bli-enklare/>
19. Bäckström M, T Mjörndal and R Dahlqvist, Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiology Drug Saf.* 2004; 13(7): 483-487.
20. Johansson- Pajala RM, Martin L, Fastbom J, Jorsäter Blomgren K, Nurses' self-reported medication competence in relation to their pharmacovigilant activities in clinical practice; *J Eval Clin Pract.* 2014; 21(1):145-152.
21. Läkemedelsverket. möjliggöra elektronisk rapportering av läkemedelsbiverkningar från hela hälso- och sjukvården [Internet]. Uppsala. Läkemedelsverket; 2012. [citerad 02 november 2015]. Hämtad från:
<https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/rapporter/M%C3%B6jligg%C3%B6ra%20elektronisk%20rapportering%20av%20l%C3%A4kemedelsbiverkningar%20fr%C3%A5n%20hela%20h%C3%A4lso%20och%20sjukv%C3%A5rden%20fr%C3%B6r%20studie%202012.pdf>
22. Karlsson S, A, Jacobsson I, Boman M, D, Hakkarainen K, M, Lövborg H, Hägg S et al. The impact of a changed legislation on reporting of adverse drug reactions in Sweden, with focus on nurses reporting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71(5):631-636.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon: 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se